

## Bibliographic data: JP 2001064177 (A)

### PHARMACEUTICAL PREPARATION INCLUDING BENZAMIDE DERIVATIVE AS INGREDIENT

**Publication date:** 2001-03-13

**Inventor(s):** SUZUKI TSUNESHI; ANDO TOMOYUKI; ISHIBASHI MASAHICO; SAKABE MASAHIRO; SAKAI KURO ±

**Applicant(s):** SCHERING AG ±

**Classification:**

**international:**

**European:**

**Application number:** JP19990229551 19990816

**Priority number(s):** JP19990229551 19990816

A61K31/4406; A61K31/4418; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/16; A61K47/18; A61K47/24; A61K47/36; A61K47/38; A61K9/00; A61K9/08; A61K9/16; A61K9/20; A61P1/00; A61P17/00; A61P3/10; A61P3/10; A61P3/50; A61P3/70; A61P3/70; A61P5/00; A61P9/00; C07D213/30; C07D213/65; C07D213/75; (IPC1-7): A61K31/4406; A61K47/02; A61K9/08; A61P1/00; A61P3/10; A61P5/00; C07D213/30

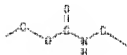
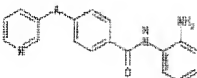
**European:** A61K31/4406; A61K9/0026; A61K9/16H4B; A61K9/20H4B

- WO 0112193 (A1)
- ZA 2002/01466 (A)
- UA 73316 (C2)
- TW 1245630 (B)
- SK 2092002 (A3)
- more

**Also published as:**

### Abstract of JP 2001064177 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a medicinal preparation that has increased stability and is useful as a medicine, particularly as a carcinostatic agent by slowing the preparation to include a specific benzamide derivative, an excipient, a disintegrator and the like. **SOLUTION:** The objective benzamide derivative preparation comprises a benzamide derivative of formula I (A is a structure of formula II or the like) or its pharmaceutically acceptable salt, and one or two or more kinds selected from the group consisting of an excipient (preferably D-mannitol), a disintegrator (suitably a glutinated starch or the like), a binder (suitably hydroxypropylcellulose or the like), a lubricant (preferably magnesium stearate or the like), a coating agent (suitably hydroxypropylmethylcellulose) and a solvent (preferably propylene glycol). In a preferred embodiment, the preparation includes, in addition, an organic acid salt, for example, monosodium fumarate or the like, an amino compound, for example, tris(hydroxymethylamino)methane, and an inorganic base substance, for example, sodium carbonate.



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-64177

(P2001-64177A)

(43) 公開日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F 1	ページコード (参考)
A 6 1 K	31/4406	A 6 1 K 31/4406	4 C 0 5 6
	9/08	9/08	4 C 0 7 6
	9/16	9/16	4 C 0 8 6
	47/02	47/02	
	47/10	47/10	
審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-229551	(71) 出願人	300049958 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 デーラー13353 ベルリン ミュラー-シュトラッセ 178
(22) 出願日	平成11年8月16日 (1999.8.16)	(72) 発明者	鈴木 常司 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内
		(72) 発明者	安藤 知行 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内
		(74) 代理人	10007/517 弁理士 石田 敬 (外4名)
		最終頁に続く	

## (54) 【発明の名称】 ベンズアミド誘導体を有効成分とする製剤

## (57) 【要約】

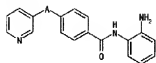
【課題】医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、安定な製剤を提供する。

【解決手段】ベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に、分解物を生じにくい添加剤と混合すること、有機酸塩、アミン化合物および無機塩基性物質を配合すること、乾式造粒法で固形製剤を製造すること、さらに溶液製剤のpHを4〜12に調整することにより安定な製剤を得る。

【効果】分解物の生成が少なく、医薬品として利用するに十分に安定な製剤を得ることができる。

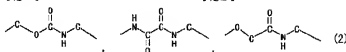
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1) [化1]



(1)

【式中、Aは式(2) [化2]

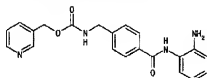


【化2】

で示される構造のいずれかを表す。]で表されるベンズアミド誘導体およびその薬学的に許容される塩と、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および溶剤からなる群から選択された1種または2種以上を含有

してなる製剤。

【請求項2】ベンズアミド誘導体が、式(3) [化3]  
【化3】



(3)

で示される請求項1に記載の製剤。

【請求項3】賦形剤が、D-マヌチオールである請求項1および2に記載の製剤。

【請求項4】崩壊剤が、部分 $\alpha$ 化デンプン、カルメロースカルシウムおよびカルボキシメチルスターチナトリウムからなる群から選択された1種または2種以上である請求項1から3に記載の製剤。

【請求項5】結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである請求項1から4に記載の製剤。

【請求項6】滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクから選択された1種または2種である請求項1から5に記載の製剤。

【請求項7】コーティング剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1から6に記載の製剤。

【請求項8】溶剤が、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミドおよびポリエチレングリコールからなる群から選択された1種または2種以上である請求項1から7に記載の製剤。

【請求項9】有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質からなる群から選択された1種または2種以上を添加してなる請求項1から8に記載の製剤。

【請求項10】有機酸塩がフマル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウムからなる群から選択された1種または2種以上である請求項1から9に記載の製剤。

【請求項11】アミノ化合物がトリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールア

ミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、ジヒドロキシアリウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコールからなる群から選択された1種または2種以上である請求項1から9に記載の製剤。

【請求項12】無機塩基性物質が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム塩およびアンモニウムからなる群から選択された1種または2種以上である請求項1から9に記載の製剤。

【請求項13】乾式造粒法で顆粒を製造することを特徴とする請求項1から12に記載の固形製剤。

【請求項14】pHを4〜12の範囲に調整することと特徴とする請求項1から13に記載の溶液製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、特に制癌剤として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する製剤に関する。

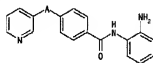
【0002】

【従来の技術】本発明に示されるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、ヒストン脱アセチル酵素阻害作用や分化誘導作用を持ち、細胞の増殖に関わる疾患、例えば、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管障害、ホルモン性疾患糖尿病などの治療・改善剤、遺伝子治療

の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である(特開平10-152462号公報)。

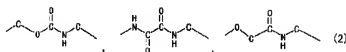
【0003】しかしながら、本発明のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、それ自体は安定であるにも関わらず、経口、経皮、あるいは組織内投与に適する剤形とするために一般に使用される添加物、例えば野質無水ケイ酸、乳糖、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化チタン、ポリエチレングリコール類およびポリソルベート類などの添加物を加えると、不安定となり経時的に著しく分解する。

【0004】また、最も一般的な固形剤の製剤化手法である、湿式顆粒圧縮法で錠剤とすることにより、さらに不安定となり、単なる加水分解物とは異なる分解物を大量に生じ、有効成分の比率が約0.001~25%程度の低濃度の製剤で特に著しく分解し、医薬品として提供するに値する安定な固形剤は得られなかった。また、液剤として通常用いられる成分、例えばポリソルベート類、ポリエチレングリコール類およびグリセリンなどを用いた製剤も、同様に不安定であった。このため、ベンズアミド誘導体またはその塩を有効成分として約0.001~25%程度含有する製剤の、医薬品としての利用は困難であった。

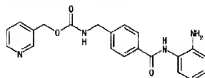


【0009】[式中、Aは式(2)【化5】

【0010】



【0011】で示される構造のいずれかを表す。]で表されるベンズアミド誘導体およびその薬学的に許容される塩と、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および溶剤からなる群から選択された1種または2



(1)

(3)

【0013】で示される[1]に記載の製剤であり、[3]賦形剤が、D-マンニトールである[1]および[2]に記載の製剤であり、[4]崩壊剤が、部分α化デンプン、カルメロースカルシウムおよびカルボキシメチルスターチナトリウムからなる群から選択された1種

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物の安定性を向上し、医薬品製剤として有効に利用することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、ベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に種々の添加物を加えた溶液、粉末、固形成形物について、温度、湿度や物理化学的性質が及ぼす影響を鋭意検討した結果、製剤に一般的に用いられる添加物のうちベンズアミド誘導体の分解を引き起こしにくい添加物を選択して用いること、有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質等を安定化剤として添加すること、乾式造粒法により製造すること、あるいはpHを4~12の範囲、好ましくはpH7~11の範囲に調整することにより、有効成分の不安定性の問題を解決し、安定で、良好な製剤の製造を可能にし、本発明を完成するに到った。

【0007】すなわち本発明は、[1]式(1)【化4】

【0008】

【化4】

【化5】

種以上を含有してなる製剤であり、[2]ベンズアミド誘導体が、式(3)【化6】

【0012】

【化6】

または2種以上である[1]から[3]に記載の製剤であり、[5]結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである[1]から[4]に記載の製剤であり、[6]滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクから選択された1種または2種である[1]から[5]に記載

の製剤であり、[7]コーティング剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである[1]から[6]に記載の製剤であり、[8]溶剤が、プロピレングリコール、ジメチルアセトアモドおよびポリエチレングリコールからなる群から選択された1種または2種以上である

[1]から[7]に記載の製剤であり、[8]有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質からなる群から選択された1種または2種以上を添加してなる[1]から[8]に記載の製剤であり、[10]有機酸塩がフマル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群から選択された1種または2種以上である[1]から[9]に記載の製剤であり、

[11]アミノ化合物がトリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコールからなる群から選択された1種または2種以上である[1]から[9]に記載の製剤であり、[12]無機塩基性物質が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸二ナトリウム塩およびアンモニアからなる群から選択された1種または2種以上である[1]から[9]に記載の製剤であり、[13]乾式造粒法で顆粒を製造することと特徴とする[1]から[12]に記載の固形製剤であり、[14]pHを4~12の範囲に調整することと特徴とする[1]から[13]に記載の溶液製剤である。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

【0015】本発明の意図する製剤とは、一般に有効成分に1種類以上の添加物を処方して製造され、医薬品として様々な形態で用いるために適した形にしたものを意味する。

【0016】本発明において固形製剤、特に散剤を製造するには、有効成分に1種類以上の分解を引き起こしにくい添加物を加え、当業者が通常行う方法で製造することができる。分解を引き起こしにくい添加物は、賦形剤としては、D-マンニトールを、崩壊剤としては部分 $\alpha$ 化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウムおよびカルメロースカルシウムを、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロースを、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウムおよびタルクを、コーティング剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースを例示することができる。これらは1種または2種以上使用することができる。

【0017】また、本発明において固形製剤、特に乾式造粒法によって顆粒剤、錠剤およびカプセル剤を製造す

るには、有効成分に分解を引き起こしにくい添加物を加え、グラニュー糖やV型混合機などの攪拌機で混合した後、ローラコンパクターにより圧縮成型し、更にパウミルで破砕し造粒顆粒とする乾式造粒法により製造することができる。

【0018】また、有効成分にフマル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウム等の有機酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコール等のアミノ化合物、および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ストロンチウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ストロンチウム、水酸化ナトリウム、リン酸二ナトリウム塩およびアンモニア等の無機塩基性物質からなる群から選択された1種または2種以上を加えた後、乾式造粒を行うことによりさらに安定な顆粒剤、錠剤およびカプセル剤を得ることができる。

【0019】また、有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質を添加する場合は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤およびコーティング剤等の添加物に特に制限なく使用することができる。賦形剤としては、乳糖、無水乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等を、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、グリセリン、水等を、崩壊剤としてはカルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分 $\alpha$ 化デンプン等を、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク等を、コーティング剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等を例示することができる。

【0020】また、本発明において安定な液剤、シロップ剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、座剤および内容物が液体のソフトカプセル剤またはハードカプセル剤等を製造するには、有効成分の分解を引き起こしにくい溶媒であるプロピレングリコールおよびジメチルアセトアモド等に溶解し、当業者が通常行う方法で製造することができる。

【0021】さらに、有効成分としてフマル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、クエン三ナトリウム等の有機酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノ

ールアミン、ジソプロパノールアミン、トリソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコール等のアミン化合物、および炭酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ストロンチウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ストロンチウム、水酸化ナトリウム、アンモニア等の無機塩基化合物から選択された1種または2種以上を溶媒に溶解すること、酸または塩基でpHを4～12の範囲に調整すること、さらに安定な溶剤、シロップ剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、座剤および内容物が液体のソフトカプセルまたはハードカプセル剤等を得ることができる。

【0022】ここで、酸または塩基とは、医薬品として用いることのできる有機塩基、無機塩基、有機酸、無機酸を表す。有機塩基とは、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジソプロパノールアミン、トリソプロパノールアミン、アルギニンなどを意味する。無機塩基とは、水酸化ナトリウム、アンモニア水、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどを意味する。有機酸とは、クエン酸、コハク酸、酢酸、酒石酸、乳酸などを意味する。無機酸とは、塩酸、硫酸、リン酸などを意味する。

【0023】また、本発明において凍結乾燥剤を製造するには、有効成分を溶媒として知られる従来公知のもの、例えば精製水、マクロゴール、プロピレングリコール、ポリソルベートおよびジメチルアセトアミド等からなる群から選択された1種または2種以上と混合し、更に糖類、ゼラチン、デキストリン、フマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アルギニン-グルタミン酸等の有機塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、アンモニア水、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジソプロパノールアミン、トリソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グリシン、カルバコール等のアミン化合物、炭酸アンモニウム、リン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナ

トリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基化合物から選択された1種または2種以上を加え、更に必要に応じて酸または塩基でpHを4～12に調整後、凍結下で減圧乾燥し製造することができる。

【0024】本発明のこれら医薬剤の投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。凍結乾燥剤の場合は、生理食塩水、精製水等の溶解液で溶解後、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0025】本発明のこれら医薬剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当たり、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1.000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0026】本発明の製剤の有効成分であるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、例えば特開平10-152462号公報記載の方法で製造することができる。

【0027】また、本発明でいう医薬品とは、制癌剤の他、自己免疫疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管障害、ホルモ性疾患、糖尿病などの治療・改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤を表す。

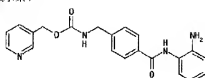
【0028】

【実施例】以下、下記の化合物、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノカルベンズアミド(化合物1)について参考例、実施例により本発明の内容を詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0029】

【化7】

化合物 1



【0030】実施例1  
化合物1を1gと、D-マンニトール、部分α化デンプ

ン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステア

リン酸マグネシウム、タルクのそれぞれの1 gを混合し散剤とした。同様にして、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化チタンを混合して比較対照試料とした。これらの製剤を、60℃の気密条件下で4週間、および40℃相対湿度75%開放の条件下で3ヶ月間保存した際の、HPLC分析による、有効成分に対する分解物の割合(%)を表(1)〔表

1〕に示した。D-マンニトール、部分 $\alpha$ 化デンプン、カルメロース、カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクと1:1に配合して製造した散剤は、安定であった。

【0031】

【表1】

表(1):各種散剤の安定性

		保存条件	
添加物		60℃ 気密 4週間	40℃75%RH 開放 3ヶ月間
比較対照試料	なし	0.18	0.19
	乳糖	0.55	0.44
	結晶	0.39	0.34
		0.25	0.61
	軽質無水ケイ酸	0.43	0.41
		5.87	10.01
		17.94	5.45
実施例	酸化	1.75	0.82
	D-	0.21	0.21
	部分 $\alpha$ 化	0.21	0.34
		0.30	0.21
		0.20	0.20
	酸	0.22	0.20
		0.27	0.21
		0.36	0.23

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0032】実施例2

表(2)〔表2〕に示す処方剤a、b、c、d、eおよびfを、次の手順で製造した。すなわち、化合物1と、処方量の1/8、2/8、5/8に分割したD-マンニトールをグラニュレーターを用い混合しながら順次加えて均一な混合粉末とした。更に、処方量の1/2のステアリン酸マグネシウムを加えV型混合機で20分間混合した後、ローラコンパクターにより圧縮成型し、更

にパウダーミルで破砕し造粒剤とした。続いて、処方量のカルメローススターチナトリウム、処方量の1/2のステアリン酸マグネシウムを加えV型混合機で混合し、打錠機で製錠し、試料a、b、c、d、eおよびfを得た。

【0033】

【表2】

表(2):錠剤処方(単位:mg)

成分/番号	本発明試料					
	a	b	c	d	e	f
有効成分	5.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
D-	56.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0

	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
酸	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	-	-	0.5	-	-	-
炭酸水素	-	-	-	0.5	-	-
炭酸	-	-	-	-	0.5	-
炭酸	-	-	-	-	-	0.5
合計	65.0	65.0	65.5	65.5	65.5	65.5

## 【0034】参考例2

化合物1と配合時に比較的に安定なD-マンニトール、部分 $\alpha$ 化デンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンK30等を、表(3) [表3] に示した処方で湿式造粒法により顆粒とし、打錠機で製錠し、試料c-eを得た。

【0035】

【表3】

表(3): 錠剤処方 (単位 mg)

成分/番号	試料		
	g	h	i
有効成分	1.0	1.0	1.0
D-マニトール	40.6	40.6	40.6
部分 $\alpha$ 化デンプン	17.4	17.4	17.4
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	-
ポリビニルピロリドン	-	-	2.0
カルメロースカルシウム	3.3	-	3.3
ステアリン酸マグネシウム	0.7	0.7	0.7
合計	65.0	65.0	65.0

【0036】実施例2および参考例1で得られた試料

表(4): 化合物1含有錠剤の安定性

試料名	含量 (mg)	保存条件	
		60℃気密 4週間 (%)	80℃気密 3日間 (%)
本発明 試料	a	5.0	0.4
	b	1.0	1.3
	c	1.0	0.7
	d	1.0	-
	e	1.0	-
	f	1.0	-
参考例	g	1.0	4.1
	h	1.0	4.5
	i	1.0	5.8

を、80℃の気密条件下で4週間および60℃気密の条件下で3日間保存した際の、HPLC分析による、化合物1の分解物の割合(%)を表(4) [表4] に示す。参考例に示した、湿式造粒法による有効成分を1mg含有した製剤は、加水分解物以外の分解物を生じ不安定であったが、実施例2の本発明試料は、5.0mgおよび1.0mg含有製剤共に、分解物の発生が低く抑えられ安定性が良好である。

【0037】

【表4】



表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0038】実施例3

化合物1をプロピレングリコールおよびジメチルアセトアミドに20mg/mlの濃度で溶解し、溶液製剤とした。また、比較対照資料として、化合物1をポリソルベート80、ポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解した。表(5)〔表5〕は、これらの

製剤を80℃気密の条件で3日間保存した際の、化合物1の分解物の割合(%)を示したものである。プロピレングリコールおよびジメチルアセトアミドに溶解したときは安定性が良好であった。

【0039】

〔表5〕

表(5)：各種溶媒に溶解したときの安定性

添加物	分解物量 (%)
80	18.1
400	41.4
	4.1
	3.6

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0040】実施例4

化合物1をポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解し溶液製剤とし、これを比較対照試料とした。この比較対照試料に、各種添加物を0.05Mの濃度で添加し、本発明の溶液製剤とした。表(6)〔表6〕は、これらの製剤および比較対照試料を80℃

気密の条件で3日間保存した際の、有効成分の分解物の割合(%)を示したものである。本発明の有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質を添加した試料は安定性が向上した。

【0041】

〔表6〕

表(6)：化合物1 20mg/mlポリエチレングリコール400に各種添加物を0.05M配合した溶液製剤の安定性  
(保存条件：80℃、気密、保存期間：3日)

添加物	分解物量 (%)	pH
比較 対照 試料		
なし	41.4	5.3
酸一	21.6	7.0
酸	23.7	6.7
酢酸	13.0	8.6
酸	13.2	7.3
酸三	28.2	8.0
	2.9	10.1
	4.3	11.5
	3.9	11.7
	9.6	9.4
	4.7	9.9
本発明 試料	16.5	8.3
	7.3	6.4
L-	10.6	11.5
	18.6	7.0

酸	23.1	-
L- - 酸	26.7	-
	29.4	6.5
	32.3	5.4
炭酸	3.6	10.7
酸二	10.8	7.6
炭酸	16.8	10.1
炭酸水素	25.0	6.5
炭酸水素	15.5	7.0
	4.6	11.7

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0042】実施例5

化合物1をポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解し、pHを塩酸または水酸化ナトリウムで変化させた0.1M トリスヒドロキシアミノメタン緩衝液を等量加え、化合物1を10mg/mlの溶液製剤とした。表(7) [表7] は、これらの製剤を80

℃気密の条件で3日間保存した際の、有効成分の分解物の割合を示したものである。本発明のpHを約7~11の範囲に調整した試料は、安定性が良好であった。

【0043】

【表7】

表(7) : 化合物1 10mg/mlポリエチレングリコール400溶液のpHを変化させたときの安定性  
(保存条件: 80℃、気密、保存期間: 3日)

pH	分解物量 (%)
3.8	98.6
13.2	48.8
7.3	11.9
7.7	8.2
8.5	5.8
9.5	5.6
10.1	4.4

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0044】実施例6

化合物1をポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解し、水酸化ナトリウムを0mMから10mMまでの濃度で変化させ添加し、溶液製剤とした。

表(8) [表8] は、これらの製剤のpHと80℃気密の条件で1日あるいは7日間保存した際の、有効成分の

分解物の割合を示したものである。本発明のpHを約7~11の範囲に調整した試料は、安定性が良好であった。

【0045】

【表8】

表(8) : 化合物1を20mg/mlの濃度でポリエチレングリコール400に溶解し、水酸化ナトリウムを添加した溶液製剤のpHと安定性  
(保存条件: 80℃、気密、保存期間: 24時間)

水酸化ナトリウム濃度 (mM)	pH	分解物量 (%)
		80℃-1日      80℃-7日

0	5.3	16.0	63.7
0.01	5.9	14.1	60.6
0.1	6.1	14.3	56.0
1.0	7.3	9.7	33.7
2.0	8.9	4.6	12.4
3.0	9.4	5.0	9.8
4.0	10.4	6.0	9.7
5.0	10.8	9.7	11.4
10.0	13.1	71.5	90.6

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0046】

【発明の効果】医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に、分解物を生じにくい添加剤と混合すること、有機酸塩、アミン化合物およ

び無機塩基性物質を配合すること、乾式造粒法で固形製剤を製造すること、さらに溶液製剤のpHを4～12に調整することにより、分解物の生成が少なく、医薬品として利用するに十分に安定な製剤を得ることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 47/12		A 6 1 K 47/12	
47/16		47/16	
47/18		47/18	
47/34		47/34	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
3/10		3/10	
5/00		5/00	
9/00		9/00	
17/00		17/00	
31/00		31/00	
35/00		35/00	
37/00		37/00	
37/06		37/06	
C 0 7 D 213/30		C 0 7 D 213/30	
213/65		213/65	
213/75		213/75	

- (72)発明者 石橋 正彦  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内
- (72)発明者 坂部 雅弘  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内
- (72)発明者 酒井 郁朗  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA17  
CA42 CA53 CB02 CB08 CB17  
DA01  
4C076 AA12 AA31 BB01 BB13 CC03  
CC07 CC11 CC16 CC18 CC27  
CC30 CC31 DD25 DD38A  
DD38E DD41C DD41R DD41Y  
DD42 DD43R DD49 DD50  
DD51 DD52A DD52E DD60  
EE23A EE23E EE30B EE32B  
EE32C EE32Y EE36 EE38B  
FF04 FF05 FF06 FF09 FF12  
GG12  
4C086 AA01 AA02 BC17 MA02 MA03  
MA05 MA17 MA34 MA41 MA10  
ZA36 ZA06 ZA89 ZB07 ZB08  
ZB13 ZB21 ZB26 ZB35 ZC03  
ZC20 ZC35

## DESCRIPTION

PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING A BENZAMIDE  
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

## 5      Field of Invention

          The present invention relates to a pharmaceutical composition and in particular to a pharmaceutical formulations comprising as an active ingredient a benzamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is useful as a pharmaceutical agent, in particular an anticancer agent.

## Background Art

          Benzamide derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof according to the present invention have an ability of inhibiting histone deacetylating enzymes and of inducing differentiation, and are useful as therapeutic or ameliorating agents for diseases that are involved in cellular growth such as malignant tumors, autoimmune diseases, skin diseases, infections, blood vessel diseases, allergic diseases, gastrointestinal disorders, hormonal diseases, diabetes mellitus, and the like, enhancers of the effect of gene therapy, or immunosuppressants. In particular, they are effective as anti-tumor agents and are effective against hematopoietic organ tumors and solid tumors (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 10-152462).

          However, though the benzamide derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention are stable per se, they become unstable and decompose markedly over time when combined with additives such as light silicic acid anhydride, lactose, corn starch, carboxymethyl cellulose, magnesium alminate metasilicate, titanium oxide, polyethylene glycols and polysorbates that are commonly used in order to produce dosage forms suitable for oral, percutaneous, or tissue administration.

          Furthermore, when they are formulated into tablets

by the wet granulation, the most common granulation method of preparing solid formulations, they become further unstable and yield, in large quantities, decomposed products different from simple hydrolyzates, resulting in pharmaceutical formulations in which the ratio of an active ingredient is as low as about 0.001 to 25%, which noticeably decompose, and therefore which are unsuitable as pharmaceutical solid formulations to be provided as medical drugs. Also, pharmaceutical formulations that employ ingredients commonly used for liquids such as polysorbates, polyethylene glycols, and glycerin were unstable. Thus it was difficult to use, as medical drugs, pharmaceutical formulations that contain a benzamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof at about 0.001 to 25% as an active ingredient.

#### Disclosure of Invention

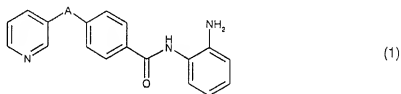
The present invention is intended to enhance the stability of compositions containing as an active ingredient a pharmaceutically useful benzamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt and to effectively use them as a pharmaceutical formulation.

In order to solve the above problems, intensive research was conducted on the effects of temperature, humidity, and physicochemical properties on the solutions, powders, and solid shaped products to which a benzamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof has been added. As a result, the inventors have found that the problem of instability of an active ingredient can be solved and stable and excellent pharmaceutical formulations can be produced by using selectively, among the additives commonly used for pharmaceutical formulations, those additives that do not easily induce decomposition of benzamide derivatives, adding an organic acid salt, an amino compound and an inorganic basic substance, and the like as a stabilizer, producing using the dry granulation or adjusting pH in

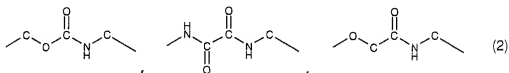
the range of 4 to 12, preferably in the range of pH 7 to 11, and thereby have completed the present invention.

Thus, the present invention relates to

- [1] a pharmaceutical formulation comprising a  
5 benzamide derivative represented by the formula (1):

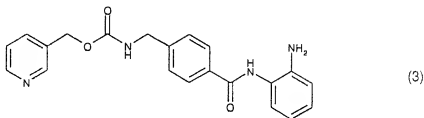


- wherein A represents a structure shown by any one of the  
10 formula (2):



- or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or  
15 more than one additive selected from the group consisting of an excipient, a disintegrant, a binder, a lubricant, a coating agent and a solvent;

- [2] as a preferred embodiment the pharmaceutical  
formulation of the above [1] wherein said benzamide  
20 derivative is represented by the formula (3);



- [3] as a preferred embodiment the pharmaceutical  
25 formulation of the above [1] or [2] wherein said

excipient is D-mannitol;

[4] as another preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [3] wherein said disintegrant is one or more than one  
5 selected from the group consisting of partly pregelatinized starch, carmellose calcium, and carboxymethylstarch sodium;

[5] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [4] wherein  
10 said binder is hydroxypropyl cellulose;

[6] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [5] wherein  
said lubricant is one or more than one selected from magnesium stearate and talc;

[7] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [6] wherein  
said coating agent is hydroxypropyl methylcellulose;

[8] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [7] wherein  
20 said solvent is one or more than one selected from the group consisting of propylene glycol, dimethylacetamide, and polyethylene glycol;

[9] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [8] wherein  
25 said formulation further comprises one or more than one selected from the group consisting of an organic acid salt, an amino compound, and an inorganic basic substance;

[10] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [9] wherein  
30 said organic acid salt is one or more than one selected from the group consisting of monosodium fumarate, sodium alginate, sodium dehydroacetate, sodium erythorbate, and trisodium citrate;

[11] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [9] wherein  
35 said amino compound is one or more than one selected from



the group consisting of tris(hydroxymethyl)aminomethane, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, triisopropanolamine, dihydroxyaluminum aminoacetate, arginine, creatinine, sodium glutamate, glycine, L-arginine L-glutamate, and carbachol;

[12] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [9] wherein said inorganic basic substance is one or more than one selected from the group consisting of sodium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, disodium phosphate, and ammonia;

[13] as a preferred embodiment the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [12] wherein the formulation is a solid formulation which comprises preparing granules by a dry granulation method; and

[14] as a preferred embodiment, the pharmaceutical formulation of any one of the above [1] to [13] wherein the formulation is a liquid formulation and pH is adjusted within the range of 4 to 12.

#### Embodiment for Carrying Out the Invention

The present invention will now be explained in further detail below.

The pharmaceutical formulations as used herein generally mean those that have been produced by formulating one or more additives with an active ingredient or active ingredients and that have been formulated into shapes suitable for use in various dosage forms of medical drugs.

According to the present invention, solid formulations, in particular powders, can be produced by adding to the active ingredient one or more than one additives that do not easily induce decomposition by using a method conventionally used by a person skilled in the art. Examples of additives that do not easily induce decomposition include: D-mannitol as an excipient; partly

pregelatinized starch, carboxymethylstarch sodium, and  
carmellose calcium as a disintegrant; hydroxypropyl  
cellulose as a binder; magnesium stearate and talc as a  
lubricant; and hydroxypropyl methyl cellulose as a  
5 coating agent. One or more than one of them can be used.

According to the present invention, solid  
formulations, in particular granules, tablets, and  
capsules can be produced by a dry granulation method in  
which additives that do not easily induce decomposition  
10 are added to the active ingredient, mixed in a shaker  
such as a granulator and a V-type mixer, compression-  
molded by a roller compactor after the mixture in a  
shaker, and further crushed by a power mill thereby to  
form granules.

Furthermore, more stable granules, tablets, and  
capsules can be obtained by adding to the active  
ingredient one or more than one selected from the group  
consisting of an organic acid salt such as monosodium  
fumarate, sodium alginate, sodium dehydroacetate, sodium  
20 erythorbate, and trisodium citrate; an amino compound  
such as tris(hydroxymethyl)aminomethane,  
monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine,  
diisopropanolamine, triisopropanolamine,  
dihydroxyaluminum aminoacetate, arginine, creatinine,  
25 sodium glutamate, glycine, L-arginine L-glutamate, and  
carbachol; an inorganic basic substance such as sodium  
carbonate, potassium carbonate, lithium carbonate,  
strontium carbonate; ammonium carbonate, sodium  
bicarbonate, potassium bicarbonate, lithium bicarbonate,  
30 strontium bicarbonate, sodium hydroxide, disodium  
phosphate, and ammonia, and by granulating in the dry  
granulation method.

When an organic acid salt, an amino compound or an  
inorganic basic substance is added, additives such as  
35 excipients, disintegrants, binders, lubricants, and  
coating agents can be used without limitation. Examples  
include, lactose, lactose anhydride, D-mannitol, corn

starch, and crystalline cellulose as an excipient; hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, glycerin, and water as a binder; carmellose, calcium carmellose, low-substitution hydroxypropyl cellulose, and partly pregelatinized starch as a  
5 disintegrant; magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, and talc as a lubricant; and hydroxypropyl methyl cellulose, methacrylic acid copolymer, and hydroxypropyl methyl cellulose phthalate as a coating  
10 agent.

In accordance with the present invention, stable liquids, syrups, injections, emulsions, suspensions, suppositories, soft capsules whose contents are liquid, or hard capsules whose contents are liquid and the like  
15 can be produced by dissolving an active ingredient into solvents that do not easily induce the decomposition of the active ingredient such as propylene glycol and dimethylacetamide, by using a method conventionally used by a person skilled in the art.

More stable liquids, syrups, injections, emulsions, suspensions, suppositories, soft capsules whose contents are liquid, or hard capsules whose contents are liquid and the like can be produced by dissolving in a solvent one or more than one ingredients, selected from the group  
20 consisting of an organic acid salt such as monosodium fumarate, sodium alginate, sodium dehydroacetate, sodium erythorbate and trisodium citrate; an amine compound such as tris(hydroxymethyl)aminomethane, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, triisopropanolamine, dihydroxyaluminum aminoacetate,  
25 arginine, creatinine, sodium glutamate, glycine, L-arginine L-glutamate, and carbachol; an inorganic basic substance such as ammonium carbonate, disodium phosphate, sodium carbonate, potassium carbonate, lithium carbonate, strontium carbonate, sodium bicarbonate, potassium  
30 bicarbonate, lithium bicarbonate, strontium bicarbonate, sodium hydroxide and ammonia, and by adjusting pH in the

range of 4 to 12 with an acid or a base.

As used herein, acids or bases mean organic bases, inorganic bases, organic acids, or inorganic acids that can be used as medical drugs. Organic bases mean  
5 tris(hydroxymethyl)aminomethane, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, triisopropanolamine, arginine, and the like. Inorganic bases mean sodium hydroxide, ammonium water, potassium bicarbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate,  
10 sodium carbonate, and the like. Organic acids mean citric acid, succinic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, and the like. Inorganic acids mean hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like.

15 In order to produce lyophilized formulations, according to the present invention, an active ingredient is mixed with a conventionally known solvent such as one or more than one solvent selected from the group consisting of purified water, macrogol, propylene glycol, polysorbate and dimethylacetamide; to a resulting  
20 composition are further added one or more than one additive selected from the group consisting of sugars; gelatin; dextrin; an organic acid salt such as monosodium fumarate, sodium alginate, sodium glutamate, sodium dehydroacetate, sodium erythorbate, trisodium citrate,  
25 and arginine-glutamate; an amine compound such as tris(hydroxymethyl)aminomethane, ammonia water, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, triisopropanolamine,  
30 dihydroxyaluminum aminoacetate, arginine, creatinine, glycine, and carbachol; an inorganic basic substance such as ammonium carbonate, disodium phosphate, sodium carbonate, sodium bicarbonate and potassium bicarbonate; and then pH of the resulting composition is adjusted to 4  
35 to 12, as desired, with an acid or a base, and the composition is freeze-dried under a reduced pressure.

The pharmaceutical formulations of the present

invention can be administered by any method depending on various dosage forms, the age and sex of the patient, the severity of disease, and other conditions. For example, tablets, pills, liquids, syrups, suspensions, emulsions, granules, and capsules may be orally administered, injections may be intravenously administered either singly or in an admixture with a conventional supplement such as glucose and an amino acid, and, as needed, may be administered singly intramuscularly, subcutaneously, or intraperitoneally. Lyophilized formulations reconstituted with solvent such as saline and purified water may be administered intravenously singly or in an admixture with a conventional supplement such as glucose, an amino acid and the like, and, as needed, may be administered singly intramuscularly, subcutaneously, or intraperitoneally. Suppositories may be directly administered intrarectally.

Dosages of the pharmaceutical formulations of the present invention are selected as appropriate depending on the method of administration, the age and sex of the patient, the severity of disease, and the like. Generally the daily dosage of an active ingredient compound is preferably in the range of about 0.0001 to 100 mg/kg, and for pharmaceutical formulations in the unit dosage form an active ingredient compound is preferably included at a range of about 0.001 to 1,000 mg.

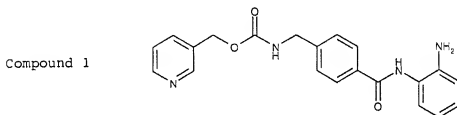
Benzamide derivatives, active ingredients of the present invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof can be produced by a method described in, for example, Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 10-152462.

Medical drugs as used herein mean, in addition to anticancer agents, agents for the treatment and/or amelioration of autoimmune diseases, skin diseases, infections, diseases of blood vessels, allergic diseases, gastrointestinal disorders, hormonal diseases, diabetes

mellitus, and the like, enhancers of the effect of gene therapy, or immunosuppressants.

#### Examples

The present invention will now be explained in more detail with reference to the following compound, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridine-3-yl)methoxycarbonyl]aminomethyl benzamide (compound 1), in Examples and Reference Examples. It is to be noted, however, that the present invention is not limited by these examples in any way.



#### Example 1.

Compound 1 (1 g) was mixed with 1 g each of D-mannitol, partly pregelatinized starch, carmellose calcium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, magnesium stearate, and talc to prepare a powder formulation. Similarly, lactose, corn starch, crystalline cellulose, carmellose, light-weight silicic acid anhydride, magnesium aluminum metasilicate, and titanium oxide were mixed to prepare a comparative control sample. After these formulations were stored at an air-tight condition at 60°C for 4 weeks and at an open condition at 40°C and at a relative humidity of 75% for 3 months, they were subjected to HPLC analysis. The percentage (%) of degradation products relative to the active ingredient was shown in Table 1. The powder formulation prepared by mixing 1:1 with D-mannitol, partially gelatinized starch, carmellose calcium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, magnesium stearate or talc was stable.

Table (1): Stability of various powders

Additive	Storage condition	
	60°C	40°C 75% RH
	air-tight 4 weeks	open 3 months
Comparative control sample		
None	0.18	0.19
Lactose	0.55	0.44
Corn starch	0.39	0.34
Crystalline cellulose	0.25	0.61
Carmellose	0.43	0.41
Light-weight silicic acid anhydride	5.87	10.01
Magnesium aluminum metasilicate	17.94	5.45
Titanium oxide	1.75	0.82
Example		
D-mannitol	0.21	0.21
Partially gelatinized starch	0.21	0.34
Carmellose calcium	0.30	0.21
Hydroxypropyl cellulose	0.20	0.20
Magnesium stearate	0.22	0.20
Hydroxypropyl methyl cellulose	0.27	0.21
Talc	0.36	0.23

Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

5

Example 2.

Pharmaceutical formulations a, b, c, d, e, and f shown in Table (2) were prepared in the following procedure. Thus, compound 1 and D-mannitol divided into 10 1/8, 2/8, and 5/8 of the prescribed amount were serially added under mixing using a granulator to prepare homogeneous powders. Furthermore, 1/2 of the prescribed amount of magnesium stearate was added thereto and was mixed in a V-shaped mixer for 20 minutes, compression- 15 molded by a roller compactor, and further crushed by a power mill to prepare granules. Subsequently, carboxymethyl starch sodium of the prescribed amount and 1/2 of the prescribed amount of magnesium stearate were added and mixed in a V-shaped mixer, made into tablets by 20 tableting machine to obtain samples a, b, c, d, e, and f.

Table (2): Formulation for tablets (unit: mg)

Ingredient/number	Sample of the present invention					
	a	b	c	d	e	f
Active ingredient	5.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
D-mannitol	56.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
Carboxymethyl starch/sodium	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
Magnesium stearate	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Tris(hydroxymethyl) aminomethane	-	-	0.5	-	-	-
Potassium bicarbonate	-	-	-	0.5	-	-
Sodium carbonate	-	-	-	-	0.5	-
Potassium carbonate	-	-	-	-	-	0.5
Total	65.0	65.0	65.5	65.5	65.5	65.5

Reference Example 1.

D-mannitol, partially gelatinized starch, carmellose  
 5 calcium, magnesium stearate, hydroxypropyl cellulose,  
 polyvinylpyrrolidone K30, or the like which is  
 comparatively stable when mixed with Compound 1 was  
 granulated according to the formulation shown in Table  
 (3) by the wet granulation method and made into tablets  
 10 by tabletting machine to obtain samples g to i.

Table (3): Formulation for tablets (unit: mg)

Ingredient/number	Sample		
	g	h	i
Active ingredient	1.0	1.0	1.0
D-mannitol	40.6	40.6	40.6
Partially gelatinized starch	17.4	17.4	17.4
Hydroxypropyl cellulose	2.0	2.0	-
Polyvinylpyrrolidone	-	-	2.0
Carmellose calcium	3.3	-	3.3
Magnesium stearate	0.7	0.7	0.7
Total	65.0	65.0	65.0

The percentage (%) of degradation products of  
 compound 1 is shown in Table 4, when samples obtained in  
 15 Example 2 and Reference Example 1 were stored at an air-  
 tight condition at 60°C for 4 weeks and at an air-tight  
 condition at 80°C for 3 days, and then were subjected to  
 HPLC analysis. The pharmaceutical formulations  
 containing 1 mg of an active ingredient obtained by the  
 20 wet granulation method shown in Reference Example 1 were  
 unstable as they produced degradation products other than  
 the hydrolyzates, while the samples of the present



invention shown in Example 2, both 5.0 mg- and 1.0 mg-containing formulations, were stable as the production of degradation products remained low.

Table (4): Stability of tablets containing compound 1

Sample		Content (mg)	Storage condition	
			60°C air-tight 4 weeks (%)	80°C air-tight 3 days (%)
The invention sample	a	5.0	0.4	0.4
	b	1.0	1.0	1.3
	c	1.0	0.7	0.5
	d	1.0	-	0.4
	e	1.0	-	0.4
	f	1.0	-	0.4
Reference example	g	1.0	4.1	3.0
	h	1.0	4.5	2.1
	i	1.0	5.8	5.3

- 5 Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

### Example 3.

- 10 Compound 1 was dissolved to a concentration of 20 mg/ml in propylene glycol or dimethylacetamide to prepare liquid formulations. As comparative control samples, compound 1 was dissolved to a concentration of 20 mg/ml in polysorbate 80 or polyethylene glycol 400. Table (5) shows the percentage (%) of degradation products of compound 1 when these formulations were stored at an air-tight condition at 80°C for 3 days. They exhibited good stability when dissolved in propylene glycol or dimethylacetamide.

- 20 Table (5): Stability when dissolved in various solvents

Additive	Amount of degradation products (%)
Polysorbate 80	18.1
Polyethylene glycol 400	41.4
Dimethylacetamide	4.1
Propylene glycol	3.6

Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

- 25 Example 4.

Compound 1 was dissolved to a concentration of 20 mg/ml in polyethylene glycol 400 to prepare a liquid formulation, which was set as a comparative control sample. To the comparative control sample was added each  
5 additive at a concentration of 0.05 M to prepare the liquid formulation of the present invention. Table (6) shows the percentage (%) of degradation products of the active ingredients when these formulations and the comparative control samples were stored at an air-tight  
10 condition at 80°C for 3 days. Stability was enhanced in the samples to which an organic acid salt, an amino compound, or an inorganic basic substance of the present invention was added.

Table (6): Stability of liquid formulations in which each additive was blended at 0.05 M to compound 1 at 20 mg/ml polyethylene glycol 400

(Storage condition: 80°C, air tight, Storage period: 3 days)

Additive		Amount of degradation products (%)	pH
Comparative control sample	None	41.4	5.3
The invention sample	Sodium fumarate	21.6	7.0
	Sodium alginate	23.7	6.7
	Sodium dehydroacetate	13.0	8.6
	Sodium erythorbate	13.2	7.3
	Trisodium citrate	28.2	8.0
	Tris(hydroxymethyl)aminomethane	2.9	10.1
	Monoethanolamine	4.3	11.5
	Diethanolamine	3.9	11.7
	Triethanolamine	9.6	9.4
	Diisopropanolamine	4.7	9.9
	Triisopropanolamine	16.5	8.3
	Dihydroxyaluminum aminoacetate	7.3	6.4
	L-arginine	10.6	11.5
	Creatinine	18.6	7.0
	Sodium glutamate	23.1	-
	Glycine	26.7	-
	L-arginine L-glutamate	29.4	6.5
	Carbachol	32.3	5.4
	Ammonium carbonate	3.6	10.7
	Disodium phosphate	10.8	7.6
	Sodium carbonate	16.8	10.1
	Sodium bicarbonate	25.0	6.5
	Potassium bicarbonate	15.5	7.0
	Ammonia	4.6	11.7

Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

#### 10 Example 5.

To compound 1 dissolved at a concentration of 20 mg/ml in polyethylene glycol 400 was added an equal volume of 0.1 M tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer of which pH is varied with hydrochloric acid or sodium hydroxide to prepare a liquid formulation of compound 1 at 10 mg/ml. Table 7 shows the percentage of the degradation products of the active ingredient when these formulations were stored at an air-tight condition at

80°C for 3 days. Samples of the present invention of which pH was adjusted in the range of 7 to 11 exhibited good stability.

Table (7): Stability of 10 mg/ml polyethylene glycol 400 solution of compound 1 when pH was varied  
(storage condition: 80°C, air-tight, storage period: 3 days)

pH	Amount of degradation products (%)
3.8	98.6
13.2	48.8
7.3	11.9
7.7	8.2
8.5	5.8
9.5	5.6
10.1	4.4

Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

#### Example 6.

Compound 1 was dissolved at a concentration of 20 mg/ml in polyethylene glycol 400, and sodium hydroxide was added thereto so that the final various concentrations can be from 0 mM to 10 mM to prepare liquid formulations. Table 8 shows the percentage of the degradation products of the active ingredient when these formulations were stored at each pH of these formulations and at an air-tight condition at 80°C for 1 day or 7 days. Samples of the present invention of which pH was adjusted in the range of about 7 to 11 exhibited good stability.

Table (8): Relationship between pH and stability of liquid formulations in which compound 1 was dissolved at 20 mg/ml in polyethylene glycol 400, and then sodium hydroxide was added thereto

5 (storage condition: 80°C, air-tight, storage period: 1 day or 7 days)

Concentration of sodium hydroxide (mM)	pH	Amount of degradation products (%)	
		80°C - 1 day	80°C - 7 days
0	5.3	16.0	63.7
0.01	5.9	14.1	60.6
0.1	6.1	14.3	56.0
1.0	7.3	9.7	33.7
2.0	8.9	4.6	12.4
3.0	9.4	5.0	9.8
4.0	10.4	6.0	9.7
5.0	10.8	9.7	11.4
10.0	13.1	71.5	90.6

Figures in the table represent the total amount (%) of the degradation products produced by the decomposition of compound 1.

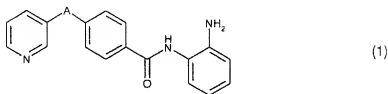
10

#### Industrial Applicability

Pharmaceutical formulations that produce little degradation products and that are stable enough to be used as medical drugs can be obtained by mixing a  
 15 pharmaceutically useful benzamide derivatives or a pharmaceutically acceptable salt thereof with additives that do not easily produce degradation products, blending an organic acid salt, an amine compound, or an inorganic basic substance, producing solid formulations by the dry  
 20 granulation method, and further adjusting the pH of the liquid formulations to 4 to 12.

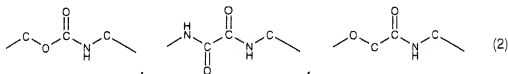
CLAIMS

1. A pharmaceutical formulation comprising a benzamide derivative represented by the formula (1):



5

wherein A represents a structure shown by any one of the formula (2):

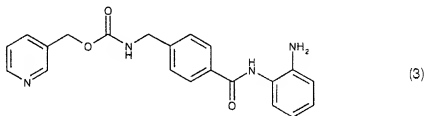


10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more than one additive selected from the group consisting of an excipient, a disintegrant, a binder, a lubricant, a coating agent and a solvent.

15

2. The pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein said benzamide derivative is represented by the formula (3):



20

3. The pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2 wherein said excipient is D-mannitol.

4. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 3 wherein said disintegrant is one or

25

more than one selected from the group consisting of partly pregelatinized starch, carmellose calcium, and carboxymethylstarch sodium.

5 5. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 4 wherein said binder is hydroxypropyl cellulose.

6. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 5 wherein said lubricant is one or more than one selected from magnesium stearate and talc.

10 7. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 6 wherein said coating agent is hydroxypropyl methylcellulose.

8. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 7 wherein said solvent is one or more than one selected from the group consisting of propylene glycol, dimethylacetamide, and polyethylene glycol.

15 9. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein said formulation further comprises one or more than one selected from the group consisting of an organic acid salt, an amino compound, and an inorganic basic substance.

20 10. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 9 wherein said organic acid salt is one or more than one selected from the group consisting of monosodium fumarate, sodium alginate, sodium dehydroacetate, sodium erythorbate, and trisodium citrate.

11. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 9 wherein said amino compound is one or more than one selected from the group consisting of tris(hydroxymethyl)aminomethane, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, triisopropanolamine, dihydroxyaluminum aminoacetate, arginine, creatinine, sodium glutamate, glycine, L-arginine L-glutamate and carbachol.

30 12. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 9 wherein said inorganic basic

substance is one or more than one selected from the group consisting of sodium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, disodium phosphate, and ammonia.

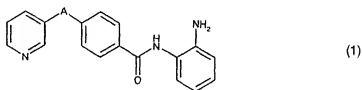
- 5           13. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 12 wherein the formulation is a solid formulation which comprises granules prepared by a dry granulation method.
- 10           14. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 13 wherein the formulation is a liquid formulation and pH is adjusted within the range of 4 to 12.



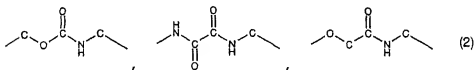
## AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 10 January 2001 (10.01.01);  
original claims 1 - 14 replaced by new claims 1 - 17 (4 pages)]

1. A pharmaceutical formulation comprising (i) a benzamide derivative represented by the formula (1):

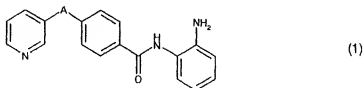


wherein A represents a structure shown by any one of the formula (2):

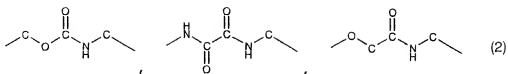


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (ii) one or more than one selected from the group consisting of an organic acid salt, an amino compound and an inorganic basic substance, and (iii) one or more than one selected from the group consisting of an excipient, a disintegrant, a binder, a lubricant, a coating agent and a solvent.

2. A pharmaceutical formulation comprising (i) a benzamide derivative represented by the formula (1):

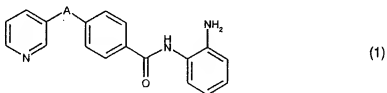


wherein A represents a structure shown by any one of the formula (2):

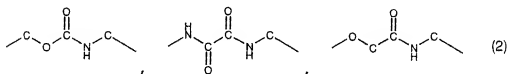


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (ii)  
 5 one or more than one selected from the group consisting of D-mannitol, partially gelatinized starch, carboxymethylstarch sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose and dimethylacetamide.

- 10 3. A pharmaceutical formulation comprising (i) a benzamide derivative represented by the formula (1):

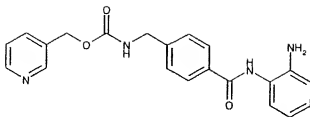


- 15 wherein A represents a structure shown by any one of the formula (2):



- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said benzamide derivative or pharmaceutically acceptable salt thereof is dissolved in propylene glycol.

- 25 4. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 3 wherein said benzamide derivative is represented by the formula (3):



(3)

5           5. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 2 and 4 wherein said pharmaceutical formulation is a solid formulation.

6. The pharmaceutical formulation according to claims 1 to 4 wherein said pharmaceutical formulation is a liquid formulation.

10          7. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 4 and 5 wherein said excipient is D-mannitol.

8. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1, 4, 5 and 7 wherein said disintegrant is one or more than one selected from the group consisting of partly pregelatinized starch, carmellose calcium, and carboxymethylstarch sodium.

15          9. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1, 4, 5, 7 and 8 wherein said binder is hydroxypropyl cellulose.

20          10. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 4, 5 and 7 to 9 wherein said lubricant is one or more than one selected from magnesium stearate and talc.

25          11. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 4, 5 and 7 to 10 wherein said coating agent is hydroxypropyl methylcellulose.

30          12. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 4 and 6 wherein said solvent is one or more than one selected from the group consisting of propylene glycol, dimethylacetamide, and polyethylene glycol.

13. The pharmaceutical formulation according to claims 1 and 4 to 12 wherein said organic acid salt is

one or more than one selected from the group consisting of monosodium fumarate, sodium alginate, sodium dehydroacetate, sodium erythorbate, and trisodium citrate.

- 5           14. The pharmaceutical formulation according to claims 1 and 4 to 13 wherein said amino compound is one or more than one selected from the group consisting of tris(hydroxymethyl)aminomethane, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, diisopropanolamine, 10       trisopropanolamine, dihydroxyaluminum aminoacetate, arginine, creatinine, sodium glutamate, glycine, L-arginine L-glutamate and carbachol.
15. The pharmaceutical formulation according to claims 1 and 4 to 14 wherein said inorganic basic 15       substance is one or more than one selected from the group consisting of sodium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium hydroxide, disodium phosphate, and ammonia.
- 20           16. The pharmaceutical formulation according to claims 1, 2, 4, 5, 7 to 11 and 13 to 15 wherein the formulation is a solid formulation which comprises granules prepared by a dry granulation method.
17. The pharmaceutical formulation according to 25       claims 1 to 4, 6 and 12 to 15 wherein the formulation is a liquid formulation and pH is adjusted within the range of 4 to 12.